

SPECTROFOTOMETRIA DE CONTACT CUTANATĂ ÎN STUDIUL DEZECHILIBRELOR OLIGOMINERALELOR ȘI AL INTOXICAȚIEI TISULARE CRONICE CU METALE GRELE ÎN BOLI CUTANATE

SKIN CONTACT SPECTROPHOTOMETRY IN THE STUDY OF IMBALANCES OF OLIGOMINERALS AND CHRONIC TISSUE POISONING WITH HEAVY METALS IN SKIN DISEASES

LAURA ELENA MOCANU*, ** GEORGE-SORIN ȚIPLICA*

Rezumat

Pentru a evalua implicarea nosologică, patogenică și terapeutică a modificărilor din țesuturi a concentrațiilor oligomineralelor și îndeosebi a concentrației metalelor grele și a rolului acestora în declanșarea fenomenelor imune și autoimune în patologia cutanată, am explorat, prin spectrofotometrie de contact cutanat, un număr de 77 pacienți (17 pacienți cu psoriazis vulgar în plăci și placarde), 18 pacienți cu boli dermatologice autoimune (vitiligo, alopecia areata) și 44 pacienți cu boli alergice cutanate (urticarie cronică, eczema cronică, dermatografism). S-a constatat scăderea concentrației de magneziu în lotul cu psoriazis (concentrația medie de 28,5) și în lotul cu manifestări autoimune, (concentrația medie de M de 25,8); am găsit valori scăzute pentru Siliciu : 13,12 valoare medie în lotul cu psoriazis: 11,08 valoare medie în lotul cu suferințe autoimune și 12,76 valoare medie în lotul cu suferințe alergice. Cromul a fost scăzut în lotul cu psoriazis (valoare medie de 0,70) și în lotul cu suferințe alergice (valoare medie 0,74). Dozarea metalelor grele din țesuturi a arătat creșterea concentrațiilor în toate cele 3 loturi pentru Aluminiu, Argint, Bariu, Bismut, Cadmiu, Mercur și Plumb cu cele mai mari creșteri pentru Aluminiu la pacienții cu alergii, pentru Argint la pacienții cu psoriazis,

Summary

In order to evaluate the nosological, pathogenic and therapeutic implications of changes in tissues of concentrations of oligominerals and especially the concentration of heavy metals and their role in the start of immune and autoimmune phenomena in skin pathology, we explored by skin contact spectrophotometry a number of 77 patients (17 patients with plaque psoriasis), 18 patients with autoimmune dermatological disorders (vitiligo, alopecia areata) and 44 patients with skin allergies (chronic rash, chronic eczema, dermatographism). We noticed the decrease in the concentration of magnesium in the lot with psoriasis (average concentration of 28.5) and in the lot with autoimmune disorders, (average concentration M of 25.8); we found low values for Silicium : 13.12 average value in the lot with psoriasis : 11.08 average value in the lot with autoimmune disorders and 12.76 average value in the lot with allergic disorders. Chrome was lower in the lot with psoriasis (average value of 0.70) and in the lot with allergies (average value 0.74). The dosage of heavy metals in tissues showed the increase of concentrations in all the 3 lots for Aluminium, Silver, Barium, Bismuth ,Cadmium, Mercury and Lead with the highest concentrations for Aluminium in patients with allergies, for Silver in patients with psoriasis,

* Departamentul Dermatologie II, Spitalul Clinic Colentina București , România.
Department of Dermatology II, Clinical Hospital Colentina Bucharest, Romania.

** CMI Nedelcu Ioan, București, România.
CMI Nedelcu Ioan, Bucharest, Romania.

pentru Bariu la pacienții cu alergii, pentru Bismut la psoriazis și pentru Cadmiu și Mercur la pacienții cu psoriazis și pentru Plumb la pacienții cu alergii. Am găsit creșteri ale concentrațiilor tisulare de Arsenic la pacienții cu alergii și suferințe autoimune și creșteri de Beriliu la pacienții cu psoriazis și alergii. Rezultatele pledează pentru implicarea importantă a acestor modificări în patogenia suferințelor cutanate cu mecanisme imune și autoimune studiate și impune consecințe terapeutice (alcalinizare și terapie kelatoare pentru metalele grele).

Cuvinte cheie: spectrofotometrie, oligominerale, metalele grele, autoimunitate, psoriazis, boli autoimune, alergii).

for Barium for patients with allergies, for Bismuth in psoriasis and for Cadmium and Mercury in patients with psoriasis and for Lead in patients with allergies. We found increases of tissular concentrations of Arsenic in patients with allergies and autoimmune disorders and increase of Beryllium in patients with psoriasis and allergies. The results plead for the important involvement of these changes in the pathogeny of skin disorders with immune and autoimmune mechanisms studied and require therapeutic consequences (alkalinisation and chelation therapy for heavy metals)

Key words: spectrophotometry, oligominerals, heavy metals, autoimmunity, psoriasis, autoimmune disorders, allergies)

Intrat în redacție: 12.02.2020

Acceptat: 3.03.2020

Received: 12.02.2020

Accepted: 3.03.2020

Introducere

Intoxicația cronică tisulară prin metale grele generează, prin mecanisme toxice directe, autoimunitate, producția de radicali liberi și inflamație tisulară cronică. Inflamația tisulară cronică va afecta structural și funcțional toate celulele și țesuturile.

Patologia indusă de intoxicația cronică tisulară cu metalele grele nu a putut fi documentată direct deoarece lipsea instrumentul care să permită dozarea tisulară repetată, netraumatică și sigură a concentrațiilor metalelor grele în țesuturi și aceasta în condițiile în care se estimează că nivelul mediu de intoxicație tisulară este de aproximativ 500 ori mai mare în țesuturi comparativ cu nivelul sanguin de la aceeași persoană.[1,2]

Inventarea dispozitivelor care funcționează pe baza spectrofotometriei de contact cutanat a permis rezolvarea acestui neajuns.

Scopul lucrării

Evaluarea locului și a utilității nosologice, patogenice și terapeutice a dezechilibrelor oligomineralelor și a intoxicațiilor cronice cu metale grele, relevate de tehnica de investigație prin spectrofotometria de contact cutanată, în patologia dermatologică inclusă în lot.

Material

Am explorat, prin spectrofotometrie de contact cutanat, un număr de 77 pacienți cu

Introduction

The chronic tissue poisoning by heavy metals generates by toxic direct mechanisms autoimmunity, production of free radicals, chronic tissue inflammation. The chronic tissular inflammation will affect structurally and functionally all the cells and tissues.

The pathology induced by the chronic tissue poisoning with heavy metals could not be documented directly because the instrument which allowed the repeated, non-traumatic and safe tissular dosage of concentrations of heavy metals in tissues was missing, while we estimate that the average level of tissue poisoning is about 500 times higher in tissues compared to the blood level from the same person.[1,2]

The invention of devices which work based on skin contact spectrophotometry allowed for the resolution of this problem.

Purpose of work

The evaluation of the role and nosological, pathogenic and therapeutic uses of imbalances of oligominerals and chronic heavy metal poisoning, revealed by investigation technique by skin contact spectrophotometry, in dermatological pathology included in lot.

Material

We explored by skin contact spectrophotometry a number of 77 patients with various skin disorders, in the pathogenicity of which chronic tissular inflammation phenomena are involved.

suferințe cutanate diverse, în a căror patogenie sunt implicate fenomenele de inflamație tisulară cronică. În funcție de diagnosticul clinic am alcătuit în 3 loturi astfel:

- lotul 1: psoriazis vulgar în plăci și placarde: 17 pacienți (12 femei și 3 bărbați cu vârsta între 25 și 48 ani și vârsta medie de 37,3 ani),
- lotul 2: boli dermatologice autoimune (vitiligo, alopecia areata) 18 pacienți (12 femei și 6 bărbați, cu vârsta cuprinsă între 31 și 58 ani și vârsta medie de 42,2 ani) și
- lotul 3: boli alergice cutanate (urticarie cronică, eczema cronică, dermatografism) 44 pacienți (29 femei și 15 bărbați) cu vârsta între 21 și 65 ani și vârsta medie de 43,9 ani).

Metoda

Am măsurat concentrațiile din țesuturi pentru **20 oligominerale** (Calciu, Magneziu, Fosfor, Siliciu, Potasiu, Sodiu, Cupru, Zinc, Fier, Mangan, Crom, Vanadiu, Bor, Cobalt, Molibden, Iod, Litiu, Germaniu, Seleniu și Sulf), **14 metale grele toxice** (Mercur, Aluminiu, Plumb, Arsenic, Cadmiu, Argint, Bariu, Beriliu, Bismut, Antimoniu, Nikel, Platina, Taliiu, Toriu), utilizând spectrofotometrul de contact cutanat Oligoscan, conform recomandărilor producătorului din cartea tehnică și manualul de utilizare [36].

Rezultate personale

Dozarea oligomineralelor, a arătat o scădere a concentrației de magneziu în lotul cu psoriazis (concentrația medie pe lot este de 28,5 față de valorile normale cuprinse între 30,5 și 75,7 cu o valoare medie de 68,35) dar și în lotul cu manifestări autoimune, unde valoarea medie a concentrației de Mg este de 25,8 față de valoarea medie normală de 68,35. În toate cele 3 loturi am găsit valori scăzute pentru Siliciu astfel: 13,12 valoare medie în lotul cu psoriazis față de o valoare medie normală de 30,5 (cu limite normale între 15 și 31); 11,08 valoare medie în lotul cu suferințe autoimune față de o valoare medie normală de 30,5 (cu limite normale între 15 și 31) și 12,76 valoare medie în lotul cu suferințe alergice față de valoarea medie normală de 30,5 (cu limite normale între 15 și 31). Valori scăzute am găsit

Depending on the clinical diagnosis we formed 3 lots as follows:

- lot 1: plaque psoriasis vulgar: 17 patients (12 women and 3 men aged between 25 and 48 years old and average age of 37.3 years old),
- lot 2: autoimmune dermatological disorders (vitiligo, alopecia areata) 18 patients (12 women and 6 men, aged between 31 and 58 years old and average age of 42.2 years old) and
- lot 3: allergies (chronic rash, chronic eczema, dermatographism) 44 patients (29 women and 15 men) aged between 21 and 65 years old and average age of 43.9 years old).

Method

We measured the concentrations in tissues for **20 oligominerals** (Calcium, Magnesium, Phosphorus, Silicon, Potassium, Sodium, Copper, Zinc, Iron, Manganese, Chrome, Vanadium, Boron, Cobalt, Molybdenum, Iodine, Lithium, Germanium, Selenium and Sulphur), **14 toxic heavy metals** (Mercury, Aluminium, Lead, Arsenic, Cadmium, Silver, Barium, Beryllium, Bismuth, Antimony, Nickel, Platinum, Thallium, Thorium), using the skin contact spectrophotometer Oligoscan, according to the recommendations of manufacturer from the Operation and Maintenance Manual and user manual [36].

Personal results

The dosage of oligominerals, showed a decrease in the concentration of magnesium in the psoriasis lot (average concentration of lot is 28.5 compared to the normal values between 30.5 and 75.7 with an average value of 68.35) but also in the lot with autoimmune disorders, where the average value of Mg concentration is 25.8 compared to the normal average value of 68.35. In all the 3 lots we found low values for Silicon as follows: 13.12 average value in the lot with psoriasis compared to the normal average value of 30.5 (with normal limits between 15 and 31); 11.08 average value in the lot with autoimmune disorders compared to the normal average value of 30.5 (with normal limits between 15 and 31) and 12.76 average value in the lot with allergies compared to the normal average value of 30.5 (with normal limits between 15 and 31). We found low values for Chrome in the lot with

pentru Crom în lotul cu psoriazis; valoare medie de 0,70 comparativ cu valoarea medie normală de 1,445 (cu interval normal de variație între 0,92 și 1,250) și în lotul cu suferințe alergice: 0,74 valoare medie față de valoarea medie normală de 1,445 (cu interval de variație între 0,92 și 1,250) (Tabel I. Valorile medii ale oligomineralelor în loturile de patologie studiate).

Dozarea metalelor grele din țesuturi arată creșterea concentrațiilor în toate cele 3 loturi pentru Aluminiu, Argint, Bariu, Bismut, Cadmiu, Mercur și Plumb cu cele mai mari creșteri pentru Aluminiu la pacienții cu alergii, pentru Argint la pacienții cu psoriazis, pentru Bariu la pacienții cu alergii, pentru Bismut la psoriazis și pentru Cadmiu și Mercur la pacienții cu psoriazis și pentru Plumb la pacienții cu alergii. Am găsit creșteri ale concentrațiilor tisulare de Arsenic la

psoriazis; average value of 0.70 compared to the normal average value of 1,445 (with normal variation interval between 0.92 and 1,250) and in the lot with allergies: 0.74 average value compared to the normal average value of 1,445 (with normal variation interval between 0.92 and 1,250) (Table I. Average values of oligominerals in the pathological lots studied).

The dosage of heavy metals in tissues shows the increase in the concentrations of heavy metals in all the 3 lots for Aluminium, Silver, Barium, Bismuth, Cadmium, Mercury and Lead with the highest increases for Aluminium in patients with allergies, for Silver in patients with psoriasis, for Barium in patients with allergies, for Bismuth in psoriasis and for Cadmium and Mercury in patients with psoriasis and for Lead in patients with allergies. We found increases in tissular

Table I. Valoarea medie a concentrațiilor tisulare ale oligomineralelor determinate prin Oligoscan test

Lot Patologie	Concentrația tisulară a oligomineralelor (valori medii)									
	Ca	Mg	P	Si	Na	K	Cu	Zn	Fe	Mn
Psoriazis	484.68	28.5	145.3	13.12	56.46	17.18	20.06	150.84	8.34	0.45
Autoimune	456.23	25.8	150.9	11.08	58.96	22.5	17.68	128.7	10.6	0.35
Alergii	471.3	30.5	144.5	12.76	58.35	16.55	16.03	131.01	8.55	0.42

Lot Patologie	Concentrația tisulară a oligomineralelor (valori medii)									
	Cr	Va	B	Co	Mo	I	Li	Ge	Se	S
Psoriazis	0.70	0.019	2.46	0.030	0.037	0.25	0.088	0.023	1.38	50.04
Autoimune	1.08	0.026	2.08	0.034	0.045	0.32	0.061	0.018	1.54	49.91
Alergii	0.74	0.025	2.30	0.031	0.038	0.34	0.079	0.021	1.54	49.23

Table I. Average values of tissular concentrations for 20 oligominerals in tissues at Oligoscan test

Pathologies	Tissular minerals (average values)									
	Ca	Mg	P	Si	Na	K	Cu	Zn	Fe	Mn
Psoriasis	484.68	28.5	145.3	13.12	56.46	17.18	20.06	150.84	8.34	0.45
Autoimmune	456.23	25.8	150.9	11.08	58.96	22.5	17.68	128.7	10.6	0.35
Allergies	471.3	30.5	144.5	12.76	58.35	16.55	16.03	131.01	8.55	0.42

Pathologies	Tissular minerals (average values)									
	Cr	Va	B	Co	Mo	I	Li	Ge	Se	S
Psoriasis	0.70	0.019	2.46	0.030	0.037	0.25	0.088	0.023	1.38	50.04
Autoimmune	1.08	0.026	2.08	0.034	0.045	0.32	0.061	0.018	1.54	49.91
Allergies	0.74	0.025	2.30	0.031	0.038	0.34	0.079	0.021	1.54	49.23

pacienții cu alergii și suferințe autoimune și creșteri de Beriliu la pacienții cu psoriazis și alergii (Tabelul II. Valorile medii ale metalelor grele în țesuturi).

concentrations of Arsenic in patients with allergies and autoimmune disorders and increase of Beryllium in patients with psoriasis and allergies (Table II. Average values of heavy metals in tissues)

Tabel II. Valoarea medie a concentrațiilor tisulare ale metalelor grele prin Oligoscan test

Lot Patologie	Concentrația tisulară a metalelor grele (valori medii)						
	Al	Sb	Ag	Ar	Ba	Be	Bi
Psoriazis	0.01172	0.00499	0.01105	0.00489	0.00752	0.00535	0.00875
Alergii	0.01270	0.00210	0.01063	0.00534	0.00541	0.00486	0.00685
Autoimune	0.01168	0.00322	0.00984	0.00550	0.00874	0.00639	0.00816

Lot Patologie	Concentrația tisulară a metalelor grele (valori medii)						
	Cd	Hg	Ni	Pt	Pb	Tl	Th
Psoriazis	0,01239	0.01222	0.00357	0.00211	0.00706	0.00182	0.00112
Alergii	0.00997	0.00688	0.00463	0.00241	0.00821	0.00126	0.00078
Autoimune	0.01110	0.00974	0.00403	0.00213	0.00710	0.00204	0.00122

Table II. Average values of tissular concentrations for 14 heavy metals in tissues in Oligoscan test

Pathologies	Results of tissular heavy metals (average values)						
	Al	Sb	Ag	Ar	Ba	Be	Bi
Psoriasis	0.01172	0.00499	0.01105	0.00489	0.00752	0.00535	0.00875
Allergies	0.01270	0.00210	0.01063	0.00534	0.00541	0.00486	0.00685
Autoimmune	0.01168	0.00322	0.00984	0.00550	0.00874	0.00639	0.00816

Pathologies	Results of tissular heavy metals (average values)						
	Cd	Hg	Ni	Pt	Pb	Tl	Th
Psoriasis	0,01239	0.01222	0.00357	0.00211	0.00706	0.00182	0.00112
Allergies	0.00997	0.00688	0.00463	0.00241	0.00821	0.00126	0.00078
Autoimmune	0.01110	0.00974	0.00403	0.00213	0.00710	0.00204	0.00122

Discuții

Dispozitivul de spectrofotometrie de contact cutanat Oligoscan este un spectrofotometru mobil, ușor de folosit, netraumatic, care permite repetarea explorării ori de câte ori este nevoie și care oferă, bazat pe algoritme complexe de interpretare, rezultate precise privind concentrațiile tisulare pentru 20 oligominerale, 14 metale grele, nivelul agresiunii oxidative și al protecției antioxidative, nivelul acidozei tisulare și nivelul afectării, prin metalele toxice a 10

Discussions

The skin contact spectrophotometer device Oligoscan is a mobile spectrophotometer easy to use, non-traumatic, which allows for the repetition of exploration, whenever it is necessary and which offers precise results based on complex algorithms of interpretation, regarding the tissular concentrations for 20 oligominerals, 14 heavy metals, the oxidative aggression level and antioxidative protection level, the tissular acidosis level and the level of affectation of 10 major biological functions by toxic metals. The

funcții biologice importante. Dispozitivul Oligoscan îndeplinește cerințele CE – directiva 93/42/EEC pentru dispozitivele medicale [36].

În dozarea concentrațiilor tisulare ale oligomineralelor și metalelor grele Spectrofotometrul de contact cutanat Oligoscan se bazează pe principiul absorbției, transmisiei sau reflectării luminii de către un produs chimic. Cu cât o probă este mai concentrată într-o substanță cu atât mai mult absoarbe ea lumina, în limitele de proporționalitate exprimate de legea Beer-Lambert. Energia absorbită de minerale și elemente este analizată de Oligoscan care produce o cuantificare a concentrației metalului în țesut [36].

Valoarea concentrației metalului obținută pentru țesut nu se relaționează cu valoarea măsurată în sânge (acțiunea homeostaziei), dar este corelată întotdeauna cu răsunetul pe fiziologia unei persoane testate [36].

Dezechilibrele în concentrațiile tisulare ale oligomineralelor, decelate la cele 3 loturi de patologie explorate sunt implicate în explicarea simptomelor și mecanismelor lor patogenice.

Oligomineralele au un rol cheie în funcționarea corectă a organismului (activează enzimele, activează vitaminele, reglează pH-ul, reglează TA, ritmul cardiac, producția de energie celulară, funcțiile cerebrale, etc.). Deficiența de oligominerale este un factor major ce explică slabele performanțe, oboseala, vulnerabilitatea la stres, scăderea capacității intelectuale ca și dereglarea celorlalte funcții metabolice pe care le controlează, favorizând patogenia suferințelor studiate în loturile noastre.

O administrare zilnică de micronutrienți, ca suplimente alimentare, este esențială în corectarea dezechilibrelor tisulare evidențiate prin testul Oligoscan, în vederea unei mai bune și corecte terapii a suferințelor pacientului.

Intoxicația cronică tisulară cu metale grele, generează: inflamație cronică cu acidoză tisulară, supraconsum de antioxidanți și vitamine, reducerea performanțelor energetice, metabolice și funcționale, predispun la infecții, maladii autoimune și maladii imunoalergice și favorizează proliferările tisulare benigne și proliferările maligne.

device Oligoscan fulfils the EC requirements – directive 93/42/CEE for medical devices [36].

In the dosage of tissular concentrations of oligominerals and heavy metals, the skin contact spectrophotometer Oligoscan is based on the principle of absorption, transmission or reflection of light by a chemical product. The more concentrated a sample is in a substance, the more it absorbs light, in the proportional limits expressed by Beer-Lambert Law. The energy absorbed by minerals and elements is analysed by Oligoscan, which produces a quantification of metal concentration in tissue [36].

The value of metal concentration obtained for the tissue is not related to the value measured in blood (homeostasis action), but is always correlated with the reflection on the physiology of a tested person [36].

The exploration results are expressed by quantitative, percentual and coloured graphical information as follows: quantitative in absolute values, compared to the normal values from tissues, for oligominerals, only in absolute values for toxic heavy metals, and for the other parameters explored the results are expressed in percentages.

Imbalances in tissular concentrations of oligominerals, highlighted in the 3 pathology lots explored are involved in the explanation of symptoms and their pathogenic mechanisms.

Oligominerals have a key role in the correct functioning of the human body (activate enzymes, activate vitamins, adjust the pH, adjust TA, heart rate, production of cellular energy, cerebral functions, etc.). The deficiency of oligominerals is a major factor which explains poor performances, fatigue, vulnerability to stress, decrease of intellectual capacity and the disturbance of the other metabolic functions they control, privileging the pathogeny of disorders studied in our lots.

A daily administration of micronutrients, food supplements, is essential for the correction of tissular imbalances highlighted by Oligoscan test, for a better and correct therapy of patient's sufferings.

The chronic tissular poisoning with heavy metals, highlighted by Oligoscan test in patients from the lots studied, generates mechanisms which are involved in the pathogeny of these sufferings. The chronic tissular poisonings generate: chronic inflammation with tissular

Dintre toate aceste mecanisme, cele mai importante pentru patologiile cutanate incluse în cele 3 loturi studiate sunt cele autoimune. Metalele grele induc autoimunitatea prin mecanisme directe modulate de o predispoziție genetică (vezi familiile de atopici, familiile de psoriazici,) dar și prin modificările epigenetice. [3,4,5,6, 7,23]

Schema generală de acțiune prin care metalele grele induc autoimunitatea este redată astfel: Proteina -SH + Me => Proteina-S-Me = Autoantigen (antigen criptic).

Metalul, (de exemplu Mercurul), va veni în contact cu proteinele autologe. În urma acestui contact, metalul greu se va atașa la moleculă de proteina autologă prin realizarea de legături covalente cu grupările SH exterioare ale proteinei. În felul acesta, gruparea SH este înlocuită de o grupare S-Mercur. Gruparea nou apărută, S-Mercur, va modifica structura spațială și chimică a moleculei de proteină, care din autologă va deveni antigenică, semnalând sistemului de supraveghere imună că în organism a apărut o structură străină. Această structură străină se va comporta ca un antigen (de fapt un autoantigen) față de care sistemul imun va declanșa reacția inflamatorie cronică de distrugere imună, care de fapt, ținând cont că proteina inițială era self- autologă, este o reacție de distrucție autoimună.

Declanșarea reacției autoimune necesită participarea celulelor prezentatoare de antigen (CPA) care vor identifica determinantul antigenic care apoi, prin intermediul Complexului Major de Histocompatibilitate II (CMH II) va fi prezentat Limfocitelor T0 (Limfocite naive) care vor deveni Limfocite activate specific. Limfocitele T activate specific, prin sinteza de Interleukine (IL), vor genera Limfocite activate specific efectoare Th1, Th2, Th17, Treg care vor declanșa reacția inflamatorie autoimună.

În realitate mecanismele sunt mult mai sofisticate, deoarece ele sunt modulate și prin intervenția factorilor epigenetici. [5,6,7,23]. Implicarea dereglării rețelei epigenetice în patogenia unor suferințe caracterizate prin inflamație cronică cum ar fi dermatitele alergice, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă,

acidosis, overconsumption of antioxidants and vitamins, reduction of energy, metabolic and functional performances, predispose to infections, autoimmune disorders and immunological disorders and privilege the benign tissular proliferations and malignant proliferations.

Among all these mechanisms, the most important ones for the skin pathologies included in the 3 studied lots are autoimmune. Heavy metals induce the autoimmunity by direct mechanisms modulated by a genetic predisposition (see the families of atopic patients, psoriasis families) and also by epigenetic changes. [3,4, 5, 6, 7, 23]

The general scheme of action by which heavy metals induce autoimmunity is shown as follows: Protein -SH + Me => Protein-S-Me = Autoantigen (cryptic antigen) .

Metal, (such as Mercury) will come in contact with autologous proteins. Following this contact, the heavy metal will attach to the autologous protein molecule by realization of covalent links with the external SH groups of the protein. Thus, the SH group is replaced by a S-Mercury group. The newly appeared group, S-Mercury, which changes the spatial and chemical structure of the protein molecule, which from autologous will become antigenic, signalling to the immune surveillance system that a foreign structure has appeared in the body. This foreign structure will behave as an antigen (actually an autoantigen) to which the immune system will trigger the chronic inflammatory reaction of immune destruction, which taking into account that the initial protein was self-autologous, it is an autoimmune destruction reaction.

The triggering of autoimmune reaction requires the participation of antigen-presenting cells (CPA) which will identify the antigenic determinant which by the Major Histocompatibility Complex II (CMH II) will be presented to Lymphocytes T0 (naïve lymphocytes) which will become specially-activated Lymphocytes. The specifically-activated Lymphocytes T, by synthesis of Interleukins (IL), will generate effector specifically-activated Lymphocytes Th1, Th2, Th17, Treg which will trigger the autoimmune inflammatory reaction.

In reality the mechanisms are much more sophisticated, because they are modulated by the intervention of epigenetic factors. (5, 6, 7, 23]. The involvement of disturbance of epigenetic

sclerodermia sistemică și psoriazisul este susținută de o serie de studii deosebit de amănunțite [5,6,7,23]

Studiile au arătat că sunt patru mecanisme majore de dereglare a rețelei epigenetice în bolile inflamatorii cronice, inclusiv în psoriazis sunt: metilarea ADN-ului [8,9,10,11] modificarea histonelor [12,13,14], modificarea microARN-ului (miARN) [15,16,17] și modificarea RNA –ului lung necodant [18,19]

Toate cele patru mecanisme de activare a rețelei epigenetice, discutate mai sus, pot fi modificate și prin intervenția dezechilibrelor oligomineralelor și a intoxicației tisulare cronice cu metale grele.

Studiul, prin spectroscopia de contact cutanat, a aspectelor oligomineralelor și a concentrațiilor metalelor grele precum și a răsunetului lor biologic pot aduce noi înțelegeri a patogeniei inflamației cronice tisulare dar și pentru descifrarea modului în care ele sunt implicate în dezechilibrarea rețelei epigenetice cu consecințe clinice concretizate în diferitele forme de patologii cutanate incluse în loturile studiate.

La nivel molecular, mecanismele intime prin care metalele grele induc autoimunitatea sunt mult mai nuanțate și complexe. Pentru declanșarea autoimunității este necesară activarea celulei prezentatoare de antigen care, la rândul său, cu ajutorul Complexului Major de Histo-compatibilitate, va activa, diferenția și multiplica limfocitele T efectoare. Mecanismele moleculare de producerea activării celulelor dendritice prezentatoare de antigen, sunt complexe. Metalul declanșator se poate lega de o proteină plasmatică generând o peptidă criptică antigenică, care la rândul ei poate pătrunde direct în celula prezentatoare de antigen sau este recunoscută de un receptor specific de care se leagă și astfel penetrează în celula prezentatoare de antigen. Unele metale sunt recunoscute direct de receptorii specifici de pe membranele celulei prezentatoare de antigen. Alte metale pătrund în celula prezentatoare de antigen.

Odată ajuns în interiorul celulei prezentatoare de antigen, determinantul antigenic va fi izolat și prin intermediul complexului de histocompatibilitate de tip II va fi trimis către

network in the pathogeny of sufferings characterized by chronic inflammation such as allergic dermatitis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma and psoriasis is supported by a series of very detailed studies [5,6,7,23]

The four major mechanisms studied in connection with the disturbance of epigenetic network in chronic inflammatory disorders, including in psoriasis, are: DNA methylation [8, 9, 10, 11] change of histones [12,13, 14], change of micro-RNA (miRNA) [15, 16, 17] and changes of long non-coding RNA [18, 19].

All the four factors of deactivation of epigenetic network, discussed above, can be changed by the intervention of imbalances of oligominerals and chronic tissular poisoning with heavy metals.

The study by skin contact spectroscopy of oligominerals and concentrations of heavy metals and their biological reflection can bring new understanding of chronic tissular inflammation pathogeny and also for deciphering the way in which they are involved in the imbalance of epigenetic network with clinical consequences materialized in different forms of skin pathologies included in the studied lots.

At molecular level, the intimate mechanisms by which heavy metals induce autoimmunity are much more nuanced and complex. In order to trigger autoimmunity, it is necessary to activate the antigen-presenting cell which in turn, or by the Major Histocompatibility Complex, will activate, differentiate and multiply the effector lymphocytes T.

The molecular mechanisms of producing the activation of antigen-presenting dendritic cells are complex. The triggering metal can bind to a plasmatic protein generating an antigenic cryptic peptide which in turn can penetrate directly the antigen-presenting cell or is recognized by a specific receptor to which it binds and thus penetrates the antigen-presenting cell. Some metals are recognised directly by the specific receptors from the membrane of the antigen-presenting cell. Other metals penetrate the antigen-presenting cell.

Once inside the antigen-presenting cell, the antigenic determinant will be isolated and through the histocompatibility complex type II it will be sent to lymphocytes T which it activates. It is necessary to break the functional balance

limfocitele T pe care le activează. Este necesară și o rupere a echilibrului funcțional dintre diferitele tipuri de limfocite T implicate (Th1, Th2, Th17, Treg), fiecare, cu rol specific în dezvoltarea mecanismelor imune.

Dezechilibrarea balanței funcționale normale între aceste tipuri de limfocite va genera autoimunitatea cu inflamație cronică tisulară cu distrucții tisulare și semne și simptome încadrabile în diagnosticele clinice de boli autoimune, dar care își au punctul zero, care acționează cu mult timp înaintea apariției simptomelor, în acțiunea metalelor grele .

Toate aceste evenimente, care urmează acțiunii metalelor grele și au finalitate în declanșarea autoimunității, se realizează prin schimburi de informații sub acțiunea limfocinelor și citokinelor și altor factori de comunicare și factori efectori care în ultimul timp sunt din ce în ce mai bine cunoscuți și care realizează câteva căi eficiente de funcție imună, căi sintetizate mai jos [23,24,26,29,31,32].

- IL4 prin intermediul sistemelor GATA3 și STAT-6 activează limfocitul Th2 care va secreta IL4, IL5, IL13. Prin intermediul acestor IL se va activa sinteza de IgE, IgG neutralizante și activatori ai eozinofilelor. Această cale este răspunzătoare de apariția alergiilor și de lupta antiparazitara.
- IL12 prin intermediul sistemelor T-bet și STAT-4 va acționa asupra limfocitului Th1 care va secreta Interferon gamma, TNF și LT-alpha responsabile de activarea macrofagelor, a reacțiilor IgG fixatoare de complement. Această cale este responsabilă de lupta cu infecțiile intracelulare, autoimunitare și de reacțiile de reject a transplantului.
- TGF-beta (Toumor Growth Factor) va activa două tipuri de limfocite T dar prin intermediul a două grupe diferite de citokine.
- a) Prin intermediul IL 6 și al IL21, pe calea RORgamaT și STAT-3 ajutate de IL23 va acționa asupra limfocitului Th17 care va sintetiza IL17A, IL17F, IL21 și IL23. Aceste interleukine vor activa neutrofilele dar vor avea și acțiuni directe pe țesuturi.

between the different types of lymphocytes T involved (Th1, Th2, Th17, Treg), each of them with specific role in the development of immune mechanisms.

All these types of lymphocytes are activated by specific substances – interleukines. Thus, lymphocyte T0 is activated by IL2. By its activation it can generate:

- lymphocytes TH1 which are activated by gamma interferon and these lymphocytes are responsible for acute inflammatory immune reactions;
- lymphocyte TH17 which is activated by IL17 and is responsible for chronic or latent immune inflammatory reactions;
- lymphocyte TH2 is activated by IL2 and is responsible for the synthesis of antibodies.
- lymphocyte Tregulatory activated by IL 10 is responsible for the inducement of immune tolerance.

The misbalancing of normal functional balance between these types of lymphocytes will generate the autoimmunity with chronic tissular inflammation with tissular destructions and signs and symptoms which fit in the clinical diagnoses of autoimmune disorders, but also have zero point and act long before the appearance of symptoms in the action of heavy metals.

All these events, which follow the action of heavy metals and end with triggering of autoimmunity, are carried out by exchanges of information under the action of lymphokines and cytokines and other communication factors and effector factors which are recently better known and achieve efficient immune function paths, synthesized below [23,24,26,29,31,32].

- IL4 by systems GATA3 and STAT-6 activates the lymphocyte Th2 which will secrete IL4, IL5, IL13. By these secretions IL i twill activate the synthesis of IgE, IgG neutralisers and activators of eosinophils. This path is responsible for the appearance of allergies and anti-parasite fight.
- IL12 by systems T-bet and STAT-4 will act on the lymphocyte Th1 which will secrete gamma Interferon, TNF and LT-alpha responsible for the activation of macrophages, complement-fixing reactions IgG. This path is responsible for the fight against intracell infections, autoimmunity and transplant rejection reactions.

Această cale este responsabilă de controlul infecțiilor extracelulare, a reparării țesuturilor traumatizate, de autoimunitate și de reacțiile de reject de transplant [37,38].

- b) Pe calea Foxb-3 va acționa asupra limfocitului Tregulator care va secreta IL10, TGF-beta, IL35. Aceste interleukine răspund de reglarea subseturilor de limfocite T. Această cale este responsabilă de limitarea efectului injuriilor tisulare, instalarea toleranței periferice și de toleranța față de greafă.

Între cele 4 subtipuri de limfocite T există relații de control dar și de competiție, ceea ce face și mai complex mecanismul autoimunității cu prim punct de plecare în acțiunea metalelor grele,

Dozarea metalelor grele din țesuturi arată creșterea concentrațiilor în toate cele 3 loturi pentru Aluminiu, Argint, Bariu, Bismut, Cadmiu, Mercur și Plumb cu cele mai mari creșteri pentru Aluminiu la pacienții cu alergii, pentru Argint la pacienții cu psoriazis, pentru Bariu la pacienții cu alergii, pentru Bismut la psoriazis și pentru cadmiu și mercur la pacienții cu psoriazis și pentru Plumb la pacienții cu alergii. Am găsit creșteri ale concentrațiilor tisulare de Arsenic la pacienții cu alergii și suferințe autoimune și creșteri de Beriliu la pacienții cu psoriazis și alergii (Tabelul II: Valorile metalelor grele în țesuturi la loturile studiate)

Procesele autoimune induse de metale sunt incriminate în sclerodermie, LES, sindromul Sjogren, scleroza multiplă, iar pacienții cu Limfocite T sensibile la metale au o incidență mare de Complexe Imune Circulante, Ac ANA, Acanti structuri neuronale [22,24,26].

Implicarea metalelor grele în geneza inflamației alergice acute și autoimune cronice în numeroase boli este discutată în literatura de specialitate [20,21,25,27,28,30]

Rolul metalelor grele ca Mercurul,, Nikelul, Argintul, Zincul sau Titanul și Iodul în patogenia tiroiditei autoimune Hashimoto este bine statuat. [33,34]

Există și proba indirectă a implicării metalelor grele în tiroidita autoimună, în sensul că, așa după cum au demonstrat Sterzl și

- TGF-beta (Tumour Growth Factor) will activate two types of lymphocytes T and also by two different groups of cytokines.

- a) By IL 6 and IL21, by path RORgammaT and STAT-3 helped by IL23 it will act on lymphocyte Th17 which will synthesize IL17A, IL17F, IL21 and IL23. These interleukines will activate the neutrophils, but will also have direct actions on tissues. This path is responsible for the control of extracellular infections, repair of traumatized tissues, autoimmunity and transplant rejection reactions [37,38]
- b) By Foxb-3 it will act on Tregulatory lymphocyte which will secrete IL10, TGF-beta, IL35. These interleukines are responsible for the control of subsets of lymphocytes T. This path is responsible for the limitation of effect of tissue injuries, installation of peripheral tolerance and graft tolerance.

Between the 4 subtypes of lymphocytes T there are control relations but also competition, which makes more complex the autoimmunity mechanism with starting point in the action of heavy metals.

The dosage of heavy metals in tissues shows the increase in the concentrations of heavy metals in all the 3 lots for Aluminium, Silver, Barium, Bismuth, Cadmium, Mercury and Lead with the highest increases for Aluminium in patients with allergies, for Silver in patients with psoriasis, for Barium in patients with allergies, for Bismuth in psoriasis and for Cadmium and Mercury in patients with psoriasis and for Lead in patients with allergies. We found increases in tissular concentrations of Arsenic in patients with allergies and autoimmune disorders and increase of Beryllium in patients with psoriasis and allergies (Table II: Values of heavy metals in tissues in the studied lots)

The autoimmune processes induced by metals are incriminated in scleroderma, LES, Sjogren syndrome, multiple sclerosis and patients with Lymphocytes T sensitive to metals have a high incidence of Circulating Immune Complexes, Ac ANA, Ac anti neuronal structures [22,24,26].

The involvement of heavy metals in the genesis of acute allergy inflammation and chronic autoimmune reaction in many disorders is

colaboratorii, îndepărtarea plombelor dentare cu amalgam bogat în Mercur a condus la o scădere semnificativă a nivelului seric al anticorpilor anti-TPO. [35]

Concluzii

Explorarea prin spectrofotometrie de contact cutanat Oligoscan reprezintă un instrument deosebit de valoros pentru dozarea sigură, fiabilă, reproductibilă și netraumatică a concentrațiilor tisulare ale oligomineralelor și metalelor grele.

Dozarea oligomineralelor, a arătat o scădere a concentrației de magneziu în lotul cu psoriazis și în lotul cu manifestări autoimune. Cromul a fost scăzut în lotul cu psoriazis; În toate cele 3 loturi am găsit valori scăzute pentru Siliciu.

Dozarea metalelor grele din țesuturi arată creșterea concentrațiilor în toate cele 3 loturi pentru Aluminiu, Argint, Bariu, Bismut, Cadmiu, Mercur și Plumb cu cele mai mari creșteri pentru aluminiu la pacienții cu alergii, pentru Argint la pacienții cu psoriazis, pentru Bariu la pacienții cu alergii, pentru Bismut la psoriazis și pentru cadmiu și mercur la pacienții cu psoriazis și pentru Plumb la pacienții cu alergii. Am găsit creșteri ale concentrațiilor tisulare de Arsenic la pacienții cu alergii și suferințe autoimune și creșteri de Beriliu la pacienții cu psoriazis și alergii.

Dezechilibrele în concentrațiile tisulare ale oligomineralelor și metalelor grele, decelate la cele 3 subploturi de patologie explorate, sunt major implicate în explicarea simptomelor și mecanismelor lor patogenice.

O administrare zilnică de micronutrienți, ca suplimente alimentare, este esențială în echilibrarea acestor dezechilibre tisulare evidențiate prin testul Oligoscan, în vederea unei mai bune și corecte terapii a suferințelor pacientului.

Terapia chelatoare pentru reducerea nivelului intoxicației cu metale grele este justificată pentru controlul mai bun al mecanismelor patogenice și pentru ameliorarea stării de sănătate, împreună cu terapia clasică pentru fiecare din suferințele studiate în loturile noastre.

discussed in the specialised literature [20, 21,25,27,28,30].

The role of heavy metals such as Mercury, Nickel, Silver, Zinc or Titanium and Iodine in the pathogeny of autoimmune thyroiditis Hashimoto is well-stated. [33,34]

There is also indirect evidence of involvement of heavy metals in autoimmune thyroiditis as shown by Sterzl and collaborators, the removal of dental stoppings with amalgam rich in Mercury led to a significant decrease in the serum level of antibodies anti-TPO. [35]

Conclusions

The exploration by skin contact spectrophotometer Oligoscan represents a very valuable instrument for the safe, reliable, reproducible and non-traumatic dosage of tissular concentrations of oligominerals and heavy metals.

The dosage of oligominerals, showed a decrease in the concentration of magnesium in the lot with psoriasis and in the lot with autoimmune disorders. The chrome was low in the lot with psoriasis; In all 3 lots we found low values for Silicium.

The dosage of heavy metals in tissues shows the increase of concentrations in all the 3 lots for Aluminium, Silver, Barium, Bismuth, Cadmium, Mercury and Lead with the highest increases for aluminium in patients with allergies, for Silver in patients with psoriasis, for Barium in patients with allergies, for Bismuth in psoriasis and for cadmium and mercury in patients with psoriasis and for Lead in patients with allergies. We found increases of tissular concentrations of Arsenic in patients with allergies and autoimmune disorders and increases of Beryllium in patients with psoriasis and allergies.

The imbalances in tissular concentrations of oligominerals and heavy metals, highlighted in the 3 subploturi de patologie explorate, are involved in the explanation of symptoms and their pathogenic mechanisms.

A daily administration of micronutrients, as food supplements, is essential in balancing these tissular imbalances highlighted by Oligoscan test, in view of a better and correct therapy of patient's sufferings.

The chelation therapy for reduction of heavy metal poisoning level is justified for the better control of pathogenic mechanisms and for

Studiul nostru se dorește a fi un studiu preliminar. Studiile pe loturi extinse și omogene vor contribui la o mai bună înțelegere a patogeniei și la completarea terapiei clasice pentru cazurile de patologii studiate.

improvement of health, together with the classical therapy for each disease/disorder studied in our lots.

Our study wants to be a preliminary study. Studies on extended and homogeneous lots will contribute to a better understanding of pathogeny and to completion of classical therapy for the pathological cases studied.

Bibliografie/Bibliography

1. Genius S.J., Berholz D., Roduskin I., Beesoon S.: Bood, urine and sweat (BUS) study: monitoring and elimination of bioaccumulated toxic elements. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* 2011, 2, 344-357 . doi 10 1007/s00244-010-9611-5, Epub 2010 Nov 6) 119, 114,105, 106, 107, din a.)
2. Sursa: <http://articles.mercola.com/sites/articles/> 23-a) -Woo R. Y, Cho H.D., Park J. H.: Molecular Mechanisms and Management of Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis; *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, Dec, 18, 2684; doi:10.3390/ijffoi18122684.
3. Rebane A., Runnel T., Aab A., Maslovskaja J., Rokert B., Zimmermann M., Plaas M., Kartner J., Treis A., Pihlap M.: MicroRNA-146a alleviates chronic skin inflammation in atopic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 11, 1430-1438, (Pub Med).
4. Zhang P., Su Y., Lu Q.: Epigenetics and psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. 26. 399-403
5. Lu. Q.: The critical importance of epigenetics in autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2013, 41, 1-5. (Google Scholar)(CrossRef)(Pub Med).
6. Brandrup F., Hauge M., Henningsen K., Eriksen B.: Psoriasis in an unselected series of twins. *Rch. Dermatol.* 1978, 114, 874-878, (GoogleScholar) (Cross Ref) (PubMed).
7. Grijbovski A., Olsen A., Magnus P., Harris J.: Psoriasis in Norwegian Twins. Contributions of genetic and environmental effects. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007,21, 1337-1343, (Google Scholar) (Cross Red) (Pub Med).
8. Zhang P., Su Y., Chen H., Zhao M., Lu Q.: Abnormal DNA methylation in skin lesions and PBMCs of patients with psoriasis vulgaris. *J. dermatol. Sci.* 2010, 60, 40-42, (Google Scholar) (CrossRed) (PubMed).
9. Zhang K., Zhang R., Li X., Yien G., Niu X.: Promoter methylation status of p15 and p21 genes in HPP-CPCs of bone marrow of patients with psoriasis. *Eur. J. Dermatol.* 2009, 19, 141-146, Pub Med).
10. Chen M., Chen Z.Q., Cui P.G., Yao X., Li Y.M., Li A.S., Gong J.Q., Cao Y.H.: The methylation pattern of p16INK4a gene promoter in psoriatic epidermitis and its clinical significance. *Br. J. Dermatol.* 2008, 158, 987-993 (Pub Med).
11. Zong W., Ge Y., Han Y., Yang X., Li Q., Chen M.: Hypomethylation of HLA-DRB1 and its clinical significance in psoriasis. *Oncotarget.* 2017, 8, 12323-12332, (CrossRef)(Pub Med).
12. Zhang P., Su Y., Lu Q.: Epigenetics and psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. 26. 399-403
13. Zhang P., Su Y., Zahao M., Huang W., Lu Q.: Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris. *Eur. J. Dermatol.* 2011, 21, 552-557, (Pub Med).
14. Mc Laughlin F., Thangue N.B. I.: Histone deacetylase inhibitors in psoriasis therapy. *Curr. Drug Targets. Inflamm. Allergy.* 2004, 3, 213-219, (CrossRed) (PubMed).
15. Rebane A., Runnel T., Aab A., Maslovskaja J., Rokert B., Zimmermann M., Plaas M., Kartner J., Treis A., Pihlap M.: MicroRNA-146a alleviates chronic skin inflammation in atopic dermatitis through suppression of innate immune responses in keratinocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 11, 1430-1438, (Pub Med).
16. Hermann H., Runnel T., Aab A., Baurecht H., Rodriguez E., Magilnick N., Urgard E., et al.: miR-146b probably assists miRNA-146a in the suppression of keratinocyte proliferation and inflammatory responses in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2017, 137, 1945-1954 (CrossRef) (Pub Med).
17. Xu N., Brodin P., Wei T., Meisgen F., Eidsmo L., Kemeny L., Stahle M., et al.: miR-125b, a microRNA downregulated in psoriasis. Modulates keratinocytes proliferation by targeting PGFR2. *J. Invest. Dermatol.* 2011, 131, 1521-1529 (CrossRef) (Pub Med).
18. Cao J.: The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics. *Biol. Proced. Online.* 2014, 16, 11, (CrossRef) (Pub Med).

19. Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivacrsi A., Polyanska H., Kenderresy-Szabo A., Molnar G., Szentpali K., Bari I., Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J. Biol. Chem.* 205, 280, 24159-24167. (Cross ref) (pub Med).
20. Bigazzi P.E.: Factors contributing to autoimmune processes, *J. Toxicol: Clin Toxicol* 26, 3-4 (1988): 125-156.
21. Tomljenovic L., Shaw C.A.: Mechanisms of Aluminium adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus* (2012) 21, 223-230
22. Bigazzi P.E.: Autoimmunity and heavy metals. *Lupus*, 1994, Dec; 3 (6): 449-453.
23. Woo R. Y., Cho H.D., Park J. H. : Molecular Mechanisms and Management of Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis; *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, Dec, 18, 2684; doi:10.3390/ijf18122684.
24. Alunno A., Bartolonii E., Bistoni O., Nocetini G., Ronchetti S., et als: Balance between Regulatory T and Th17 Cells in Systemic Lupus Erythematosus: The Old and the New: *Clinical and Developmental Immunology Volume*, 2012, Article ID 823085, 5 pages, doi:10.1155/2012/823085.
25. Sterzl I., Prochazkova J., Hrda P., Bartova J., Matucha P., Stejskal V.D.M.: Mercury and nikel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity: Copyright 1999., *Neuroendocrinology Letters*.
26. Dolff S., Biji M., Huitema G.M., Limbutg P.C., Kalleberg C.G.M, Abdulahad H.W.: Disturbed Th1, Th2, Th17 and Treg in patients with Systemic Lupus Erythematosus.: *Clin. Immunol* (2001), 141(2):197-204.
27. Zheng Y., Jiang T., Zhang D., He D., Nie H.: TNF α Promotes Th17 Cell Differentiation through IL-6 and IL-1 β Produced by Monocytes in Rheumatoid Arthritis.: *Journal of Immunology Reserch*, vol 2014, ArticleID 385352, 12 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/385352>.
28. Sterzl I., Prochazkova J., Hrda P., Bartova J., Matucha P., Stejskal V.D.M.: Removal of dental amalgam decrease anti-TPO and anti-Tg auto-antibodies in patients with autoimmune thyroiditis Copyright 1999, *Neuro Endocrinology Letters*. 2006, 27, 25-30, (1-23 101-000).
29. Kidd P.: Th1/Th2 Balance: The Hypothesis, its Limitations, and Implications for Health and Disease. *Alternative Medicine Review*, vol 6, no 3, 2003, p. 223.
30. Kim J., Kang S., Kim J., Kwon G., Koo S., : Elevated Levels of T Helper Cells Are Associated with Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis.: *AnnLab Med*, 2013, 33, 52-59.
31. Liu Y., Tang X., Tian J., Zhu C., Peng H., Rui K. et als.: Th17/Treg Cells Imbalance and GITRL Profile in Patients with Hashimoto's Thyroiditis.: *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 21674-21680; doi: 10.3390/ijms 151221674 Nota; GITRL=Glucocorticoid- Induced tumor necrosis factor receptor.
32. Woo R.J., Cho H.D., Park J.H.: Molecular Mechanisms and Management of Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int. J. Med. Sci.* 2017, 18 (12) 2684.
33. *Neuroendocrinology Letters*, 2010, 31(3).
34. *J. Autoimmun*, 2009, Nov-Dec, 33 (3-4), 183-189).
35. Sterzl I., Prochazkova J., Hrda P., Bartova J., Matucha P., Stejskal V.D.M.: Removal of dental amalgam decrease anti-TPO and anti-Tg auto-antibodies in patients with autoimmune thyroiditis Copyright 1999, *Neuro Endocrinology Letters*. 2006, 27, 25-30, (1-23 101-000).
36. Oligoscan: Cartea tehnică și Manualul de utilizare.
37. Calauti E., Avalle L., Poli V.: Psoriasis: A STAT3-Centric View. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(1), 171.
38. Dillen A.C., et als.: Interplay between keratinocyte STAT1 and STAT3 signaling controls skin inflammation and T-cell development in a mouse model of psoriasis. *J. Immunol.* may 1, 2017, 198 9 supplement) 197-4.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Laura Elena Mocanu, București
e-mail:laura_ned@yahoo.com

Correspondance address: Laura Elena Mocanu, Bucharest
e-mail:laura_ned@yahoo.com